

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Matej Ribar**

**Novi peroralni antikoagulansi u prevenciji  
moždanog udara kod bolesnika s atrijskom  
fibrilacijom**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2017.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Matej Ribar**

**Novi peroralni antikoagulansi u prevenciji  
moždanog udara kod bolesnika s atrijskom  
fibrilacijom**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2017.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za internu medicinu KBC-a „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Željka Vučićevića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016/2017.

## SADRŽAJ

### SAŽETAK

### SUMMARY

1. Uvod .....	str.1
2. Fibrilacija atrijske: čimbenik rizika za moždani udar .....	str.2
3. Oralni antikoagulansi .....	str.5
4. Odabir bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske za antikoagulantnu terapiju .....	str.10
5. Zbrinjavanje krvarenja kod bolesnika na novim oralnim antikoagulantima .....	str.15
6. Interakcije i kontraindikacije .....	str.17
7. Prednosti i nedostaci novih peroralnih antikoagulanasa u odnosu na antagoniste vitamina K .....	str.18
8. Zaključak .....	str.21
9. Zahvale .....	str.22
10. Literatura .....	str.23
11. Životopis.....	str.27

## SAŽETAK

### Novi peroralni antikoagulansi u prevenciji moždanog udara kod bolesnika s atrijskom fibrilacijom

Matej Ribar

Fibrilacija atrija (FA) je nakon ekstrasistolije najčešća značajna aritmija. Karakterizira ju gubitak atrijske kontrakcije što pogoduje stvaranju tromba, osobito u lijevoj aurikuli, koja samim time postaje tipično izvorište tromboembolije, najčešće cerebralne. Zbog toga je ishemijski moždani udar (IMU) najčešći kardiovaskularni štetni događaj koji se pojavljuje kod bolesnika s FA.

Bolesnici s FA skloniji su stvaranju muralnih krvnih ugrušaka u lijevom atriju (LA), i to najčešće u lijevoj aurikuli (LAA od eng. *left atrial appendage*) što povećava rizik nastanka MU, ali i ostalih sistemnih tromboembolijskih incidenata.

Liječenje bolesnika s FA ima dva osnovna cilja. Prvi je kontrola simptoma antiaritmikima, kardioverzijom ili kateterskom ablacijom, a drugi je smanjenje tromboembolijskih komplikacija antikoagulantnom terapijom. Sukladno svemu navedenom, jedina terapija koja jasno utječe na prognozu FA, odnosno smanjuje smrtnost i invaliditet, jest upravo antikoagulantna terapija.

U prevenciji tromboembolijskih incidenata kod bolesnika s FA postoje dvije glavne skupine peroralnih antikoagulanasa. Prva skupina su antagonisti vitamina K (VKA), varfarin. Drugu skupinu čine nova generacija oralnih antikoagulanasa (NOAK) u koju spadaju direktni inhibitori trombina čiji je predstavnik dabigatran (Pradaxa®) i oralni inhibitori faktora Xa, a čiji su predstavnici rivaroksaban (Xarelto®) i apiksaban (Eliquis®).

U posljednjih nekoliko godina odobravaju se novi lijekovi za liječenje ili profilaksu tromboembolijskih događaja u stanjima kao što su FA, akutni koronarni sindrom, plućna embolija (PE), duboka venska tromboza (DVT), arterijska periferna bolest i dr. Razlog tomu je, što jedan od najčešće primjenjivanih lijekova, varfarin, iako klinički dokazane učinkovitosti i u liječenju i u prevenciji, ima niz nedostataka: puno nuspojava, brojne interakcije s hranom, alkoholom i drugim lijekovima zbog čega zahtjeva pažljivo i učestalo laboratorijsko praćenje antikoagulacijskog učinka pomoću INR-a te stoga dovodi do nesuradljivosti bolesnika, s jedne, te do nedovoljnog propisivanja od liječnika, s druge strane.

Nakon objave rezultata niza velikih kliničkih istraživanja kao što su studije RE-LY, ROCKET AF, AVERROES i ARISTOTLE, odobrenja regulatornih tijela u Europskoj Uniji, EMA (eng. *European Medicines Agency*) i Sjedinjenim Američkim Državama, FDA (eng. *Food and Drug Administration*) te stvarnog uvođenja NOAK-a u kliničku praksu bili su i više nego dovoljni razlozi za izdavanje najnovijih nadopuna Smjernicama Europskog kardiološkog društva za liječenje bolesnika s FA u kolovozu 2012. godine. U toj se nadopuni suštinski mijenja preporuka za antikoagulantnu terapiju kod bolesnika s nevalvularnom FA, (NVAF od eng. *Nonvalvular Atrial Fibrillation*). Naime, prvi put se NOAK u potpunosti i bez zadržke izjednačava s varfarinom.

Iz ovih nekoliko velikih kliničkih studija možemo zaključiti kako NOAK-i smanjuju rizik tromboembolijskih incidenata kod bolesnika s NVAF-om u jednakoj ili većoj mjeri u odnosu na varfarin, što je vrlo bitna klinička prednost NOAK-a. Također, može se zaključiti jednaka ili manja učestalost velikih krvarenja, posebno intrakranijskih, u odnosu na varfarin, što je još jedna bitna prednost NOAK-a u odnosu na varfarin.

Velika prednost NOAK-a je njihova predvidljiva farmakokinetika i farmakodinamika zbog čega ne zahtijevaju rutinsko praćenje koagulacije kao što je slučaj s varfarinom. Također, NOAK-i imaju kratak poluvijek u plazmi, što je bitna prednost u slučaju predoziranja i krvarenja. Nedostatak NOAK-a je taj što je samo antidot za dabigatran registriran i dostupan na tržištu lijekova, dok su za rivaroksaban i apiksaban u fazama istraživanja.

Nova generacija oralnih antikoagulanasa (dabigatran, rivaroksaban i apiksaban) predstavlja znatan napredak u prevenciji tromboembolijskih incidenata (MU i SE) u bolesnika s FA s obzirom na dotad jedini lijek, varfarin. NOAK-i su pokazali više prednosti nego nedostataka u odnosu na varfarin i time bitno povećali sigurnost prevencije MU u bolesnika s FA.

**KLJUČNE RIJEČI:** fibrilacija atrijska, ishemijski moždani udar, prevencija, varfarin, novi peroralni antikoagulansi

## SUMMARY

### Novel oral anticoagulants in prevention of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation

Matej Ribar

Atrial fibrillation (AF) is the most frequent arrhythmia immediately after extrasystoles. It is characterized by loss of atrial contraction, which favors the creation of a thrombus, especially in the left atrial appendage (LAA), which is becoming a typical source of thromboembolism, most commonly cerebral. Therefore, ischemic stroke is the most common cardiovascular event occurring in patients with AF.

Patients with AF are more likely to develop mural blood clots in the left atrium (LA), most commonly in the LAA, which increases the risk of ischemic stroke, but also other systemic thromboembolic incidents.

Treatment of patients with AF has two basic goals. The first is the control of symptoms with antiarrhythmic, cardioversion or catheter ablation, and the second is the reduction of thromboembolic complications by anticoagulant therapy. In accordance with all the above, the only therapy that clearly affects the prognosis of AF, reduces mortality and disability, is just anticoagulant therapy.

In the prevention of thromboembolic incidents in patients with AF there are two main groups of oral anticoagulants. The first group are vitamin K antagonists (VKA), warfarin. The second group consists of a new generation of oral anticoagulants (NOACs) including direct thrombin inhibitors whose representative is dabigatran (Pradaxa®) and oral factor Xa inhibitors, with rivaroxaban (Xarelto®) and apixaban (Eliquis®) agents.

In recent years, new drugs are approved for the treatment or prophylaxis of thromboembolic events in conditions such as FA, acute coronary syndrome, pulmonary embolism, deep vein thrombosis, arterial peripheral disease and others. This is why one of the most commonly used drugs, warfarin, although clinically proven to be effective in both treatment and prevention, has a number of drawbacks: many side effects, numerous interactions with food, alcohol and other drugs, therefore requiring careful and frequent laboratory monitoring of anticoagulant effect by INR and hence leading to patient unreliability, on the one hand, and to the insufficient prescription of the doctor, on the other hand.

Following the announcement of the results of a series of major clinical investigations such as RE-LY, ROCKET AF, AVERROES and ARISTOTLE studies, regulatory approvals from the European Union, EMA (European Medicines Agency) and the United States, FDA (Food and Drug Administration) and the actual introduction of NOAC into clinical practice were more than enough reasons to issue the most recent supplement to the European Cardiac Society Guidelines for the treatment of patients with AF in August 2012. This supplement essentially alters the recommendation for anticoagulant therapy in patients with nonvalvular AF (NVAF). Namely, for the first time, NOAC fully and equally equates to warfarin.

From these several major clinical studies we can conclude that NOAC reduce the risk of thromboembolic incidence in patients with NVAF to the same or greater extent as compared to warfarin, which is a very important clinical advantage of NOAC. Also, it can be concluded that the same or lower frequency of major bleeding, especially intracranial, compared to warfarin, is another important advantage of NOAC versus warfarin.

The major advantage of NOAC is their predictable pharmacokinetics and pharmacodynamics, which do not require routine coagulation monitoring, as is the case with warfarin. Also, NOAC have a short half-life in plasma, which is an important advantage in case of overdose and bleeding. The disadvantage of NOAC is that only dabigatran antidote is registered and available on the drug market while rivaroxaban and apixaban are in the research phases.

The new generation of oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban and apixaban) represents significant advances in the prevention of thromboembolic incidents in patients with AF. NOAC showed more advantages than disadvantages compared to warfarin and thus significantly increased the safety of ischemic stroke prevention in patients with AF.

**KEY WORDS:** Atrial fibrillation, ischemic stroke, prevention, warfarin, new oral anticoagulants



## 1. UVOD

Fibrilacija atrijske (FA) je nakon ekstrasistolije najčešća značajna aritmija. Karakterizira ju gubitak atrijske kontrakcije što pogoduje stvaranju tromba, osobito u lijevoj aurikuli, koja samim time postaje tipično izvoriste tromboembolije, najčešće cerebralne (1). Zbog toga je ishemijski moždani udar (IMU) najčešći kardiovaskularni štetni događaj koji se pojavljuje kod bolesnika s FA (2).

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), 2008. godine u svijetu je od cerebrovaskularne bolesti umrlo oko 6,2 milijuna ljudi. Statistički gledano, u 80% slučajeva uzrok smrti bio je IMU. Samim time moždani udar (MU) zauzima treće mjesto na ljestvici najčešćih uzroka smrti na globalnoj razini i vodeći uzrok invalidnosti odraslih osoba. Iz toga se može zaključiti kako MU predstavlja ne samo javnozdravstveni već i veliki socioekonomski globalni problem (3, 4, 5).

Godišnje do tri milijuna ljudi s FA doživi moždani udar povezan s tom bolešću (6). Upravo oralni antikoagulansi, lijekovi koji razrjeđuju krv, smanjuju učestalost moždanog udara, a time i mortalitet i morbiditet kod ljudi koji boluju od FA (7). Standardna terapija antagonistom vitamina K (VKA), varfarinom, ima mnoge nuspojave i ograničenja što u kliničkoj praksi kod značajnog broja bolesnika s FA rezultira nepostojećom ili suboptimalnom antikoagulacijom. Zbog toga je razvijena novija skupina oralnih antikoagulanasa tzv. novi oralni antikoagulansi (NOAK) koji su se u kliničkim istraživanjima i postmarketinškim analizama pokazali jednako djelotvornima ili čak učinkovitijima od varfarina uz istovremeno jednaku ili čak manju učestalost hemoragijskih komplikacija, uz uvjet da se upotrebljavaju u skladu s informacijama o propisivanju (8).

## 2. FIBRILACIJA ATRIJA: ČIMBENIK RIZIKA ZA MOŽDANI UDAR

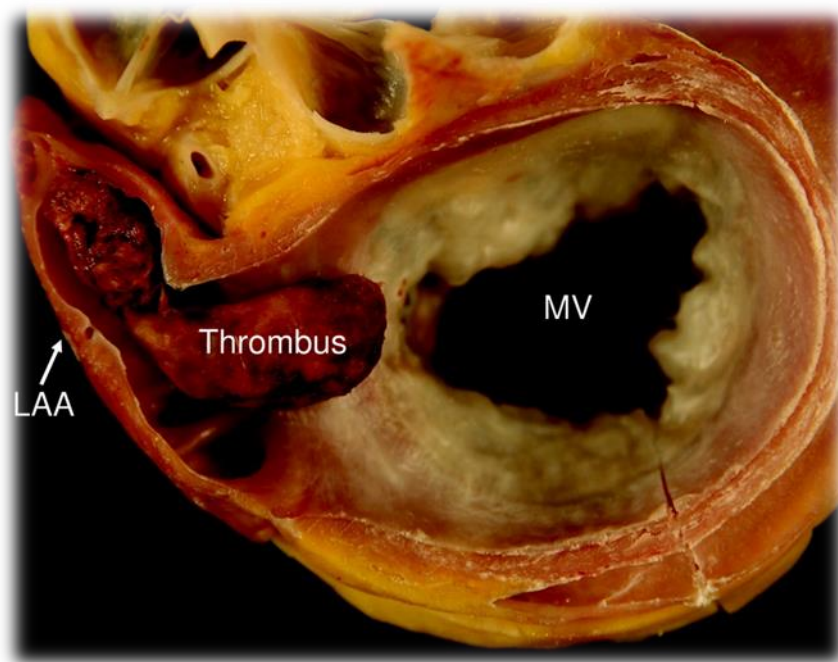
FA smatra se najčešći ozbiljan abnormalni poremećaj ritma koji zahvaća oko 1% opće populacije i čak 10% populacije starije od 80 godina. FA vrsta je supraventrikularne tahikardije (6, 9). Simptomi i znakovi kod bolesnika s FA obično su povezani s brzim i nepravilnim otkucajima srca: palpitacije, slabije podnošenje napora, stenokardija, sinkopa ili je riječ o kongestivnim simptomima i znakovima kao što su dispneja ili edemi. Međutim, nerijetko je prvi znak FA moždani udar (MU) ili tranzitorna ishemijska ataka (TIA), a da pacijent prije toga nije imao nikakve simptome. Nije neuobičajeno da se FA otkrije prilikom rutinskog snimanja EKG-a (Slika 1; 35) jer često ne uzrokuje nikakve simptome (9).



*Slika 1 prikazuje tipični EKG zapis pacijenta s FA*

Bolesnici s FA skloniji su stvaranju muralnih krvnih ugrušaka (slika 2; 36) u lijevom atriju (LA), i to najčešće u lijevoj aurikuli (LAA od eng. *left atrial appendage*) što povećava rizik nastanka MU, ali i ostalih sistemnih tromboembolijskih incidenata (6).

Prema Framinghamskoj studiji smrtnost kod bolesnika s FA veća je i do dva puta u odnosu na populaciju bez FA. Učestalost svih moždanih udara, ovisno o promatranoj populaciji je dva do sedam puta češća kod osoba s FA (8). Bez prevencije oralnom antikoagulantnom terapijom nevalvularna FA povećava rizik za sve tipove moždanih udara pet puta dok je taj rizik uz reumatsku mitralnu grešku još i veći (10). Drugim riječima, svake godine, bez antikoagulantne prevencije jedna od 20 osoba s FA doživjeti će moždani udar (11). Računa se kako je FA odgovorna za 1/5 do 1/3 svih moždanih udara u svijetu (12). Kao što je u uvodu ovoga rada već spomenuto, do tri milijuna bolesnika s FA godišnje doživi MU pri čemu u više od 90% nastaje ishemijski tip MU (6, 8). Neka su istraživanja pokazala da sva tri tipa FA: paroksizmalna, perzistentna i permanentna, imaju isti rizik za nastanak cerebralne tromboembolije (8).



*Slika 2. Tipični muralni tromb u lijevom atriju, točnije u lijevo aurikuli, nastao kao posljedica nepravilnog srčanog ritma (FA); LAA: lijeva aurikula (od eng. left atrial appendage); MV: mitralna valvula.*

U velikom kohortnom istraživanju kojemu je cilj bio dokazati postoji li kod bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijskog ritma prag rizika moždanog udara prema dobi bila su uključena 141.493 ispitanika, u dobi od 40 do 89 godina, s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom ili undulacijom i bez prethodne ili istodobne dijagnoze moždanog udara prema Danskom nacionalnom registru pacijenata (Danish National Registry of Patients) od 1. siječnja 1980. do 31. prosinca 2002. Tijekom praćenja 15.964 moždanih udara prijavljeno je Danskom nacionalnom registru pacijenata. Rezultati istraživanja pokazali su kako se rizik za moždani udar povećava s godinama u oba spola, međutim nije dokazan prag rizika moždanog udara prema dobi. Incidencija u skupini žena 40-44 godina iznosila je 5.2/1000 osoba-godina dok je u istoj dobnoj skupini kod muškaraca ona iznosila 4.8/1000 osoba-godina. Kod žena u dobnoj skupini 85-89 godina incidencija je iznosila 48.1/1000 osoba godina, a kod muškaraca za istu dobnu skupinu 41.4/1000 osoba-godina (13).

IMU i u daleko manjoj mjeri ostale sistemne tromboemboliske komplikacije povezuju se s povećanom smrtnosti i pobolom (invaliditetom) kod bolesnika s FA. Istraživanje je pokazalo na 597 visokorizičnih bolesnika s FA koji su doživjeli prvi IMU sljedeće ishode: 20% završilo je

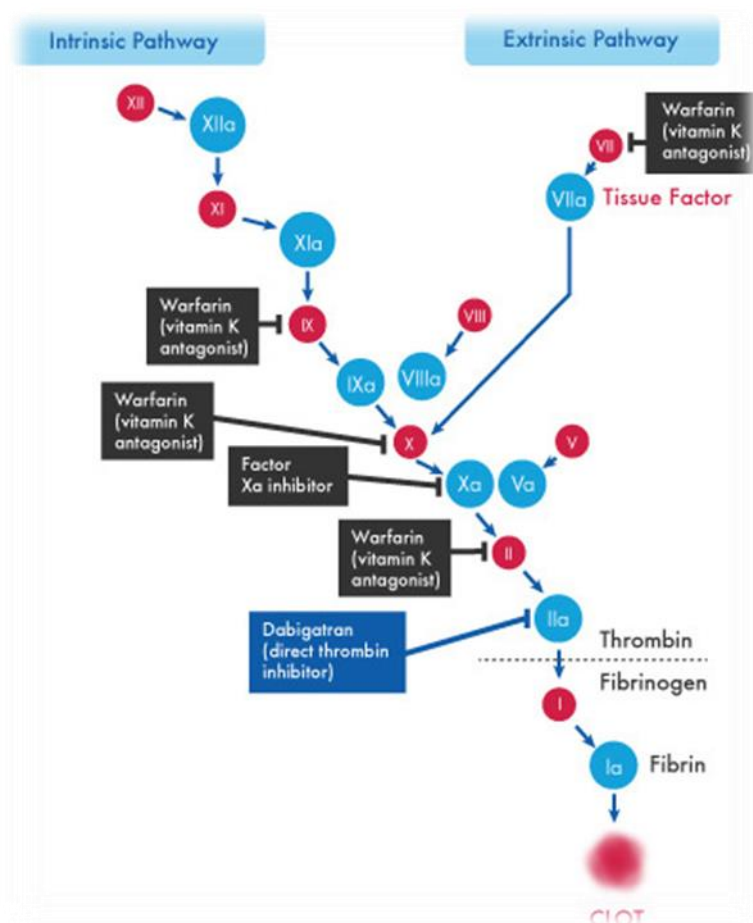
fatalno, sa smrtnim ishodom, a u 60% nastala je trajna invalidnost (prema modificiranoj Rankinovoj skali  $\geq 2$ ) (14). U Framinghamskoj kohortnoj studiji analiziran je ishod 103 IMU kod bolesnika s nevalvularnom FA u usporedbi sa 398 IMU kod bolesnika bez FA. Istraživanje je pokazalo gotovo dvostruko veću vjerojatnost smrtnog ishoda IMU kod bolesnika s FA nego kod onih bez FA. Također su i ponovljeni IMU bili učestaliji kod bolesnika s FA kao i funkcionalni deficiti koji su bili teži kod preživjelih bolesnika s FA (15).

Liječenje bolesnika s FA ima dva osnovna cilja. Prvi je kontrola simptoma antiaritmikima, kardioverzijom ili kateterskom ablacijom, a drugi je smanjenje tromboembolijskih komplikacija antikoagulantnom terapijom. Sukladno svemu navedenom, jedina terapija koja jasno utječe na prognozu FA, odnosno smanjuje smrtnost i invaliditet, jest upravo antikoagulantna terapija (16).

### 3. ORALNI ANTIKOAGULANSI

U prevenciji tromboembolijskih incidenata kod bolesnika s FA postoje dvije glavne skupine peroralnih antikoagulanasa. Prva skupina su antagonisti vitamina K (VKA), varfarin. Drugu skupinu čine nova generacija oralnih antikoagulanasa (NOAK) u koju spadaju direktni inhibitori trombina čiji je predstavnik dabigatran (Pradaxa®) i oralni inhibitor faktora Xa, a čiji su predstavnici rivaroksaban (Xarelto®) i apiksaban (Eliquis®) (6).

Slika 3 prikazuje shematski prikaz koagulacijske kaskade i ciljno mjesto djelovanja pojedinih skupina oralnih antikoagulanasa (38).



Slika 3. Shematski prikaz unutarnjeg (intrinsic pathway) i vanjskog (extrinsic pathway) puta stvaranja tromba i ciljna mjesta djelovanja varfarina (antagonist vitamina K), dabigatrana (direktni inhibitor trombina) te rivaroksabana i apiksabana (inhibitor faktora Xa) u sprečavanju nastanka tromba.

Nakon objave rezultata niza velikih kliničkih istraživanja kao što je studija RE-LY (od eng. *Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapy*) i odobrenja regulatornih tijela u Europskoj Uniji, EMA (eng. *European Medicines Agency*) i Sjedinjenim Američkim Državama, FDA (eng. *Food and Drug Administration*) te stvarnog uvođenja NOAK-a u kliničku praksu bili su i više nego dovoljni razlozi za izdavanje najnovijih nadopuna Smjernicama Europskog kardiološkog društva za liječenje bolesnika s FA u kolovozu 2012. godine. U toj se nadopuni suštinski mijenja preporuka za antikoagulantnu terapiju kod bolesnika s nevalvularnom FA. Naime, prvi put se NOAK u potpunosti i bez zadržke izjednačava s varfarinom (8). „U smjernicama Europskog kardiološkog društva za liječenje bolesnika s atrijskom fibrilacijom iz 2010. godine, upotreba NOAK-a nije još bila preporučena za prevenciju ishemijskog moždanog udara, odnosno tromboembolijskih događaja. NOAK je u ovim smjernicama bio opisan pod naslovom „Lijekovi u fazi ispitivanja“. Glavne tablice s indikacijama za antikoagulantnu terapiju navodile su jedino klasični antagonist vitamina K, varfarin, dok je moguća primjena NOAK-a najavljena u napomenama i očekivalo se je moguće odobrenje dabigatrana za prevenciju tromboembolije kod AF-a“ (8).

U nastavku ovoga rada biti će detaljnije opisane indikacije, s naglaskom na prevenciju MU kod bolesnika s FA, doziranje te farmakološke karakteristike pojedinih lijekova iz skupine NOAK-a.

### **Dabigatran (Pradaxa®)**

U Republici Hrvatskoj (RH) dabigatran je lijek odobren za prevenciju MU i sistemne embolije (SE) u odraslih bolesnika s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom (NVAF-om) sa jednim ili više rizičnih čimbenika. Preporučena dnevna doza lijeka je 300 mg, a uzima se dvaput dnevno u obliku jedne kapsule od 150 mg. Kod bolesnika starijih od 80 godina kao i kod onih koji istodobno uzimaju lijek verapamil, dnevna doza lijeka dabigatrana je 220 mg u obliku jedne kapsule od 110 mg dvaput dnevno. Kod bolesnika između 75 i 80 godina, kod onih s umjerenim oštećenjem bubrega, bolesnika s gastritisom, ezofagitisom ili gastroezofagealnim refluksom i drugih bolesnika s povećanim rizikom krvarenja dnevna doza od 300 ili 220 mg odabire se na osnovi individualne procjene rizika tromboembolije i krvarenja. Antikoagulantni učinak lijeka počinje 30 minuta nakon primjene, a traje 24-48 sati tj. poluvijek lijeka iznosi 12-14 sati. Vrijeme potrebno za postizanje maksimalne koncentracije (T<sub>max</sub>) u plazmi iznosi 2-6 sati. Dabigatran se pretežno izlučuje bubrezima, oko 80%. Lijek dabigatran u RH također je odobren

za liječenje i prevenciju duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) kod odraslih osoba, međutim detaljnije informacije nadilaze okvire ovoga rada (17, 18, 19).

### **Rivaroksaban (Xarelto®)**

Lijek je također kao i dabigatran indiciran u prevenciji MU i SE u odraslih bolesnika s NVAF-om sa jednim ili više čimbenika rizika. Dnevna doza lijeka iznosi 20 mg jedanput na dan uz jelo, a trajanje liječenja je dugotrajno ukoliko je korist prevencije MU i SE veća od rizika krvarenja. Kod III. i IV. stadija kronične bubrežne bolesti dnevnu dozu potrebno je smanjiti, ali o tome će detaljnije biti govora u idućim poglavljima. Lijek djeluje nakon 30 minuta. Antikoagulantni učinak traje 24 sata. Poluvijek iznosi 5-13 sati, a Tmax je 2-4 sata. Oko 2/3 lijeka izlučuje se preko jetre, a ostatak oko 1/3 bubrežima (18, 19, 20, 22).

### **Apiksaban (Eliquis®)**

U prevenciji MU i SE u odraslih bolesnika s NVAF-om sa jednim ili više rizičnih čimbenika dnevna doza lijeka apiksabana iznosi 10 mg dvaput na dan po 5 mg. Dnevna doza od 5 mg dvaput na dan po 2,5 mg indicirana je u bolesnika s NVAF-om koji imaju uz to još barem dvije od navedenih značajki: dob od 80 ili više godina, tjelesna težina 60 ili manje kilograma ili je vrijednost kreatinina u serumu jednaka ili viša od 133  $\mu\text{mol/l}$ . Prevencija se provodi dugotrajno. Tmax se postiže nakon 3-4 sata, bioraspoloživost iznosi 50%, dok je 87% lijeka vezano za bjelančevine. Apiksaban se metabolizira uglavnom preko jetre, otprilike 3/4 i to najvećim dijelom preko CYP3A4, ali je isto tako i substrat P-glikoproteina dok se 1/4 izlučuje bubrežima. Potreban je oprez kod bolesnika s oštećenom bubrežnom i jetrenom funkcijom. Lijek je u RH također indiciran i za liječenje i prevenciju DVT-a i PE-a u odraslih osoba (18, 19, 21, 22).

Tablica 1 pregledno prikazuje farmakološke karakteristike (farmakokinetiku i farmakodinamiku) NOAK-a (39). Za razliku od varfarina, NOAK imaju predvidljivu farmakokinetiku i farmakodinamiku te samim time imaju prednost i nadvladavaju ograničenja terapije VKA-om, varfarinom (18).

Tablica 1. Pregled farmakoloških karakteristika NOAK-a.

<b>Farmakološka karakteristika</b>	<b>Dabigatran</b>	<b>Rivaroksaban</b>	<b>Apiksaban</b>
<i>Ciljno mjesto djelovanja</i>	Čimbenik IIa (trombin)	Čimbenik Xa	Čimbenik Xa
<i>Oralna bioraspoloživost</i>	6,5%	80-100%**	~50%
<i>Vezanje za proteine plazme</i>	34-35%	92-95%	87%
<i>Poluvijek (h)</i>	12-14	5-13	~12
<i>Tmax (h)*</i>	2-6	2-4	3-4
<i>Ekskrecija</i>	80% bubrezi	2/3 jetra, 1/3 bubrezi	25% bubrezi, 75% stolica

\*-Tmax: vrijeme potrebno za postizanje maksimalne koncentracije u plazmi; \*\*-15 i 20 mg lijeka apiksabana treba se uzimati s hranom

**Procjena bubrežne funkcije** izuzetno je bitna prije uvođenja NOAK-a u dugotrajnu terapiju prevencije MU kod bolesnika s NVAf-om. Smanjena bubrežna funkcija rizični je faktor krvarenja zbog moguće povećane izloženosti lijeku, odnosno povećane koncentracije lijeka u plazmi. Zbog toga što svi NOAK-i zahtijevaju nižu dozu u ovisnosti o bubrežnoj disfunkciji, potrebna je češća kontrola bubrežne funkcije kod potencijalno kompromitiranih bolesnika kao što su stariji, fragilni i ostalih kod kojih komorbiditeti (dijabetes, hipertenzija itd.) mogu utjecati na funkciju bubrega. Klirens kreatinina (CrCl) dobro procjenjuje glomerularnu filtraciju, odnosno bubrežnu funkciju, a izračunava se pomoću Cockcroft – Gaultove metode:

$$\text{Za kreatinin u } \mu\text{mol/l: } \frac{1,23x(140-\text{dob}[\text{godine}])x\text{težina}[\text{kg}]}{\text{kreatinin u serumu } [\mu\frac{\text{mol}}{\text{l}}]} (x0,85 \text{ za žene})$$

$$\text{Za kreatinin u mg/dl: } \frac{(140-\text{dob}[\text{godine}])x\text{težina}[\text{kg}]}{72x\text{kreatinin u serumu } [\frac{\text{mg}}{\text{dl}}]} (x0,85 \text{ za žene}) (18, 23)$$



Kod liječenja NOAK-ima preporuča se kontrola bubrežne funkcije. Tako se preporuča kontrola jednom godišnje za stadij I i II ( $\text{CrCl} \geq 60 \text{ ml/min}$ ) kronične bubrežne bolesti, za stadij III ( $\text{CrCl} 30\text{-}60 \text{ ml/min}$ ) svakih 6 mjeseci, a za stadij IV ( $\text{CrCl} 15\text{-}30 \text{ ml/min}$ ) kronične bubrežne bolesti svaka tri mjeseca. Kod bolesnika s klirensom kreatinina  $<15 \text{ ml/min}$  jedina opcija je varfarin dok je NOAK-i ne preporučuju ili su kontraindicirani. Kod bolesnika s NVAF-om i jednim ili više čimbenika rizika za moždani udar, a koji su na hemodijalizi, NOAK-e treba izbjegavati te prikladnija alternativa za sada su VKA (varfarin) (24, 25).

Dabigatran je kod  $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$  kontraindiciran. Kod  $\text{CrCl} 30\text{-}50 \text{ ml/min}$  i dobi pacijenta  $>80$  godina doza lijeka je  $110 \text{ mg}$  dvaput na dan, dok se kod dobi  $75\text{-}80$  godina procjenjuje rizik od krvarenja te se odlučuje na  $110$  ili  $150 \text{ mg}$  dvaput na dan. Kod klirensa kreatinina  $> 50 \text{ ml/min}$  i dobi  $<75$  godina doza je  $150 \text{ mg}$  dvaput na dan. Kod dobi  $75\text{-}80$  godina sa niskim tromboembolijskim i visokim rizikom od krvarenja doza je  $110 \text{ mg}$  dvaput na dan dok kod ostalih u toj dobi doza je  $150 \text{ mg}$  dvaput na dan, a kod bolesnika starijih od  $80$  godina doza je  $110 \text{ mg}$  dvaput na dan.

Rivaroksaban se kod  $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$  ne preporučuje. Kod bolesnika sa  $\text{CrCl} 15\text{-}49 \text{ ml/min}$  doza je  $15 \text{ mg}$  jedanput na dan, uz jelo. Kod onih kojima je klirens kreatinina  $\geq 50 \text{ ml/min}$  doza je od  $20 \text{ mg}$  jedanput na dan, uz jelo.

Apiksaban kod pacijenata sa  $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$  također se ne preporučuje. Kod  $\text{CrCl} 15\text{-}29 \text{ ml/min}$  doza lijeka iznosi  $2,5 \text{ mg}$  dvaput na dan. Kod bolesnika s klirensom kreatinina  $\geq 30 \text{ ml/min}$  treba provjeriti dob ( $\geq 80$  godina), provjeriti tjelesnu težinu ( $\leq 60 \text{ kg}$ ) te kreatinin u serumu ( $\geq 133 \mu\text{mol/l}$ ). Ako postoji  $\geq 2$  značajki od navedenih doza je  $2,5 \text{ mg}$  dvaput na dan, a ukoliko postoji  $\leq 1$  značajki doza iznosi  $5 \text{ mg}$  dvaput na dan (18).

#### 4. ODABIR BOLESNIKA S NEVALVULARNOM FIBRILACIJOM ATRIJA ZA ANTIKOAGULANTNU TERAPIJU

U liječenju bolesnika s NVAF-om, osim antikoagulantne terapije, primjenjuju se brojni drugi lijekovi i ostali načini liječenja za kontrolu ritma i frekvencije (antiaritmici, ablacija itd.) i drugih pridruženih bolesti (ACE-inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora, statini itd.).

Izbor antikoagulantnog lijeka za bolesnika s fibrilacijom atrijske ovisi o procijenjenom riziku za tromboembolijski događaj pri čemu se također mora uzeti u obzir procjena rizika od krvarenja, ali i preferencija bolesnika (26).

Najnovije smjernice ESC-a iz 2012. godine preporučaju korištenje bodovnog sustava CHADS-VASc umjesto do tada korištenog bodovnog sustava CHADS2 kao pomoć za otkrivanje bolesnika s povišenim rizikom od moždanog udara. Naime, dokazi upućuju da je CHADS-VASc bolji u identificiranju bolesnika s niskim rizikom od moždanog udara i bolesnika koji razvijaju moždani udar i druge tromboembolijske incidente nego do tada korištenog CHADS2 bodovnog sustava. Mnogi bolesnici klasificirani prema CHADS2 bodovnom sustavu u kategoriju niskog rizika imaju incidenciju moždanog udara od >1,5% godišnje. CHADS2 također nije uključivao česte čimbenike rizika od moždanog udara kao što je vaskularna bolest, dob  $\geq 65$  godina kada se rizik od MU povećava, s još većim rizikom u dobi od 75 godina ili više. Aktualni CHA2DS2-VASc bodovni sustav uključuje najčešće rizične čimbenike od moždanog udara u svakodnevnoj kliničkoj praksi:

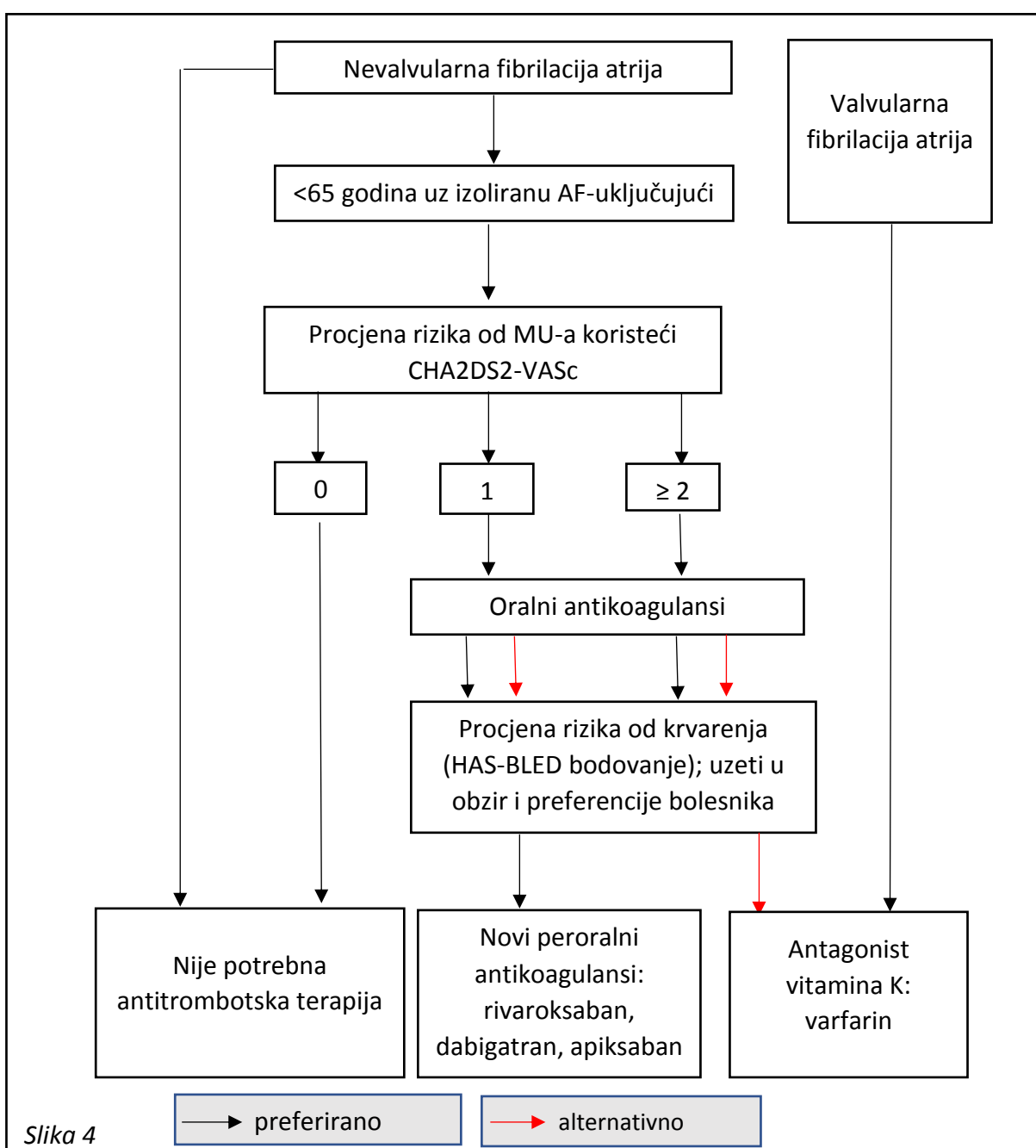
CHA2DS2-VASc		Bodovi
<b>C</b>	Kongestivno srčano zatajivanje ili disfunkcija lijeve klijetke	1
<b>H</b>	Hipertenzija	1
<b>A</b>	Dob $\geq 75$ godina	2
<b>D</b>	Diabetes mellitus (šećerna bolest)	1
<b>S</b>	Moždani udar ili TIA ili sistemna tromboembolija	2
<b>V</b>	Vaskularna bolest (prethodni infarkt miokarda ili periferna arterijska bolest ili plak u aorti)	1

<b>A</b>	Dob 65-74 godine	1
<b>Sc</b>	Ženski spol (neovisno povećava rizik od MU u cjelini, osim u slučaju izolirane FA i dobi <65 godina gdje ne povećava rizik od MU)	1
	<b>Maksimalan broj bodova</b>	<b>9</b>

Prema toj ocjenskoj ljestvici bolesnici s FA-om klasificiraju se u tri skupine: skupina bolesnika niskog rizika (0 bodova), skupina bolesnika umjerenog rizika (1 bod) i skupina bolesnika visokog rizika ( $\geq 2$  boda) za moždani udar te se na temelju razine rizika preporučuje primjena odgovarajuće antikoagulantne terapije. Također je vrlo zanimljivo kako se ovom ocjenskom ljestvicom može predvidjeti rizik ishemijskog moždanog udara i u onih bolesnika koji nemaju FA, ali boluju od ishemijske bolesti srca.

Slika 4 prikazuje algoritam odabira bolesnika s fibrilacijom atrijske za antikoagulantnu terapiju. Muškarci sa izoliranom FA i dobi  $\leq 65$  godina (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc=0) kao i žene dobi 65 godina ili mlađe sa izoliranom FA (još uvijek prema CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc=1) spadaju u skupinu niskog rizika od MU. Kod njih se ne preporučuje niti antitrombotska niti antikoagulantna terapija pošto je stopa MU i ostalih tromboembolijskih incidenata vrlo niska (40). Kod pacijenata s umjerenim rizikom (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc=1) i visokim rizikom (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc $\geq 2$ ) od MU prema najnovijim nadopunama Smjernica ESC-a iz 2012. godine za prevenciju MU kod bolesnika s NVAf- preporučuje se antikoagulantna terapija i to uz procjenu rizika od krvarenja (prema bodovnom sustavu HAS-BLED) i preferencije bolesnika. Po prvi put NOAK-i (rivaroksaban, dabigatran i apiksaban) se **preferiraju** u odnosu na antagoniste vitamina K, varfarin. Standardna terapija VKA-om odnosno varfarinom gdje NOAK-i nisu preporučeni ostaje kod bolesnika s valvularnom fibrilacijom atrijske, odnosno onih bolesnika kod kojih je FA povezana s reumatskom bolesti zalistaka (pretežno mitralnom stenozom) ili kod bolesnika sa umjetnim valvulama. Što se tiče antiagregacijske terapije, treba ju ograničiti samo na bolesnike koji odbijaju bilo koji oblik antikoagulantne terapije, budući da su dokazi za učinkovitu prevenciju MU s aspirinom slabi i s mogućnošću štetnog djelovanja, a rizik od intrakranijskog krvarenja nije bitno različit s aspirinom od onoga s antikoagulantnom terapijom. Kombinacijska terapija aspirin-klopidogrel ima dodatnu učinkovitost, u usporedbi s monoterapijom aspirina, ali s dodatnim rizikom za krvarenje. Stoga, monoterapija aspirina treba biti ograničena na one koji

odbiju bilo koji OAC i ne mogu tolerirati kombinaciju aspirin-klopidogrela zbog, na primjer, prekomjernog krvarenja. Bolesnici s FA i teškim zatajenjem bubrega imaju visoki rizik od moždanog udara, ali također imaju povećan rizik od smrti, koronarnih događaja i ozbiljnih krvarenja. Ovi pacijenti nisu adekvatno proučeni i isključeni su iz kliničkih ispitivanja, a njihova je procjena rizika kompleksna. Kod tih bolesnika funkcija bubrega ne mora ostati statična, posebno kod starijih bolesnika s AF i višestrukim komorbiditetima i istovremenim terapijama drugih lijekovima. Stoga je potreban poseban oprez kod tih bolesnika, učestalije praćenje bubrežne funkcije i korekcija doza propisanih NOAK-a, što je opisano u prijašnjem poglavlju (18, 27).



Kao i svi antikoagulansi tako i NOAK-i nose povećan rizik od krvarenja. Najstrašnija komplikacija je intrakranijsko krvarenje koje dovodi do visokog rizika od smrti i invaliditeta. Najnovije Smjernice ESC-a za prevenciju MU kod bolesnika s FA preporučaju korištenje HAS-BLED bodovnog sustava za identifikaciju rizika od krvarenja. Istraživanja su pokazala da ovaj sustav dobro korelira sa rizikom od intrakranijskog krvarenja i uključuje reverzibilne čimbenike čije aktivno liječenje može smanjiti rizik od krvarenja (27). Bodovni sustav HAS-BLED uključuje sljedeće rizične čimbenike:

HAS-BLED		Bodovi
<b>H</b>	Hipertenzija	1
<b>A</b>	Oštećena jetrena ili bubrežna funkcija (svako po 1 bod)	1 ili 2
<b>S</b>	Moždani udar	1
<b>B</b>	Krvarenje	1
<b>L</b>	Labilne vrijednosti INR-a	1
<b>E</b>	Starija dob (na primjer > 65 godina)	1
<b>D</b>	Lijekovi ili alkohol ( svako po 1 bod)	1 ili 2
<b>Maksimalan broj bodova</b>		<b>9</b>

Dodatno pojašnjenje pojedinih kliničkih čimbenika rizika:

Hipertenzija je definirana kao sistolički tlak veći od 160mmHg. Oštećenje bubrežne funkcije uključuje pacijente na dijalizi, sa presađenim bubregom te vrijednostima serumskog kreatinina  $\geq 200 \mu\text{mol/l}$ . Oštećenje jetrene funkcije definira se kao kronična jetrena bolest (npr. ciroza jetre) ili kao biokemijski pokazatelji značajnog smanjenja jetrene funkcije (npr. bilirubin dvostruko veći iznad gornje granice normale zajedno s aspartat aminotransferazom ili alanin aminotransferazom ili alkalnom fosfatazom trostruko većom iznad gornje granice normale). Rizični čimbenik „krvarenje“ odnosi se na krvarenje u anamnezi ili predispoziciju za krvarenje kao što je hemoragijska dijateza (npr. hemofilija), anemija itd. Labilne vrijednosti INR-a odnose se na visoke vrijednosti INR-a ili nedovoljno vrijeme u terapijskim granicama (npr. < 60%). Vrlo je važno napomenuti kako je INR (od eng. *international normalized ratio*) kao laboratorijski koagulacijski parametar razvijen za varfarin i ne može se koristiti za NOAK-e

jer ne predstavlja vjerodostojno mjerilo antikoagulantne aktivnosti lijekova iz skupine NOAK-a! Primjena lijekova odnosi se na istodobnu primjenu lijekova kao što su antitrombocitni lijekovi i nesteroidni protuupalni lijekovi, a primjena alkohola na neumjereno uživanje alkohola.

Kod bolesnika koji prema bodovnom sustavu HAS-BLED imaju broj bodova  $\geq 3$  potreban je dodatna oprez i redovita provjera stanja te je potrebno utjecati i pokušati ispraviti potencijalno reverzibilne čimbenike rizika od krvarenja kao što je liječenje nekontrolirane hipertenzije, istodobna uporaba nesteroidnih protuupalnih lijekova, nekontrolirane vrijednosti INR-a, neumjereno uživanje alkohola itd. Ukoliko unatoč pokušaju ispravka reverzibilnih rizičnih čimbenika i dalje postoji velik rizik od krvarenja i ako su HAS-BLED bodovi veći od CHA2DS2-VASc bodova i zbog toga postoji dvojba oko uvođenja novih oralnih antikoagulanasa, potrebna je detaljna konzultacija s kardiologom (18, 27).

## 5. ZBRINJAVANJE KRVARENJA KOD BOLESNIKA NA NOVIM ORALNIM ANTIKOAGULANSIMA

U velikim randomiziranim kliničkim ispitivanjima NOAK-i su pokazali znatno smanjenje intrakranijskih i općenito fatalnih krvarenja u odnosu na VKA (28, 29, 30). To je bitno doprinijelo smanjenoj učestalosti hemoragijskih incidenata u bolesnika na antikoagulantnoj terapiji, iako su i dalje prisutna, pa tako i kod bolesnika na NOAK-ima. Zbog toga je bitno reći nešto o postupku zbrinjavanja krvarenja kod tih pacijenata. Kod bolesnika koji se prezentira s krvarenjem bitno je procijeniti hemodinamsku stabilnost, bubrežnu i jetrenu funkciju te koagulacijske testove zbog procjene trenutnog antikoagulacijskog učinka lijeka kod bolesnika. NOAK-i za razliku od VKA imaju kratak poluvijek u plazmi, što je povoljna karakteristika u slučaju krvarenja.

### Koagulacijski testovi

NOAK-i ne zahtijevaju rutinsko praćenje koagulacije u odnosu na VKA. Ipak u slučaju predoziranja, hitnih kirurških zahvata ili krvarenja uzrokovanih NOAK-ima informacija o izloženosti lijeku može pomoći u donošenju kliničkih odluka. Već je spomenuto kako je INR razvijen isključivo za varfarin i ne može se koristiti za NOAK-e jer ne predstavlja vjerodostojno mjerilo antikoagulantne aktivnosti NOAK-a. ZA procjenu farmakodinamičkih učinaka lijeka u hitnim kliničkim situacijama koriste se aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV) za dabigatran, a protrombinsko vrijeme (PV) i testovi anit-FXa aktivnosti za rivaroksaban i apiksaban (18, 23, 27).

Nakon procjene, krvarenje u bolesnika može se podijeliti na manje, veće i ozbiljno odnosno životno ugrožavajuće. Kod manjeg krvarenja potrebno je razmotriti odgodu ili obustavu sljedeće doze te uzeti u obzir konkomitantne lijekove. Kod većeg krvarenja moguće su simptomatske i lokalne mjere (mehanička kompresija i kirurška intervencija odnosno hemostaza) i mjere zbrinjavanja volumena kao što su održavanje diureze, nadoknada tekućine i transfuzija (puna krv, krvne stanice ili svježe smrznuta plazma). Kod životno ugrožavajućeg krvarenja nužno je specifično hemostatsko zbrinjavanje. U obzir dolazi primjena čimbenika zgrušavanja krvi: koncentrat protrombinskog kompleksa (PCC), aktivirani koncentrat protrombinskog kompleksa i rekombinantni čimbenik VIIa (rFVIIa). U slučaju krvarenja uzrokovanog dabigatranom u obzir dolazi hemodijaliza. Specifični antidot za NOAK-e odobren od strane FDA-e i EMA-e, u trenutku pisanja ovoga rada, postoji jedino za dabigatran. Riječ je

o antidotu idarucizumabu (Praxbind®). Lijek je stavljen u promet u RH centraliziranim postupkom davanja odobrenja za stavljanje u promet lijeka za sve zemlje članice Europske unije temeljem stručne ocjene EMA-e. Također su u razvoju i još neki specifični antidoti: andeksanet-alfa za rivaroksaban i apiksaban, rekombinantni čimbenik Xa, koji se trenutno nalazi u fazi 3b/4 kliničkog ispitivanja i čeka odobrenje regulatornih tijela (FDA i dr.) i sintetska molekula aripazine u fazi II kliničkog ispitivanja, a koja poništava učinak svih NOAK-a kao i heparina (18, 31, 32).

### **Idarucizumab (Praxbind®)**

Djelatna tvar lijeka Praxbind®, idarucizumab, fragment je monoklalnog protutijela koji se koristi za neutralizaciju učinka dabigatrana. Koristi se za ubrzani prekid antikoagulacijskog učinka dabigatrana prije hitnog kirurškog zahvata ili u slučaju po život opasnog krvarenja. Lijek se čvrsto veže na dabigatran i formira kompleks u krvi, što brzo prekida antikoagulacijski učinak dabigatrana. Dostupan je kao otopina za injekciju ili infuziju u venu. Preporučena doza lijeka je 5 g u obliku dvije injekcije ili infuzije u venu, jedna za drugom. Dodatna doza lijeka od 5 g može se prema potrebi dati također u obliku dvije injekcije ili infuzije. Glavna ispitivanja pokazala su da je djelovanje lijeka brzo, potpuno i održivo. Za sada nisu utvrđene nuspojave (33).

„Praxbind je ispitivan u trima glavnim ispitivanjima koja uključuju 141 zdravog dobrovoljca koji je prethodno primao dabigatran. U ispitivanjima su dobrovoljci primali Praxbind ili placebo (prividno liječenje) nakon terapije lijekom Pradaxa u trajanju od 3,5 dana. Rezultati su pokazali da je Praxbind mogao potpuno neutralizirati antikoagulacijski učinak lijeka Pradaxa unutar 5 minuta od primjene. U kliničkom ispitivanju koje i dalje traje, privremena analiza pokazala je slične rezultate u 123 bolesnika koji su patili od nekontroliranog krvarenja ili kojima je bio potreban hitan kirurški zahvat tijekom primjene lijeka Pradaxa. Većina bolesnika u ispitivanju uzimala je lijek Pradaxa za sprječavanje moždanog udara zbog "nepravilnih otkucaja srca" (atrijska fibrilacija)“ (33).



## 6. INTERAKCIJE I KONTRAINDIKACIJE

Kod svih NOAK-a vrijedi povećan rizik krvarenja zbog aditivnog učinka sa svim nesteroidnim protuupalnim lijekovima, drugim antikoagulansima, heparinima, fibrinolitikima i antiagregacijskim lijekovima. Također zbog smanjenog metabolizma NOAK-a povećan rizik od krvarenja ima istodobna primjena sa jakim inhibitorima CYP3A4 i G-glikoproteina kao što su antifungici azoli (itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, ketokonazol), ritonavir, ciklosporin i dronedaron. Istodobna primjena sa induktorima P-glikoproteina i CYP3A4 (karbamazepin, deksametazon, fenitoin, rifampicin, gospina trava i dr.) rezultira smanjenjem farmakodinamičkog učinka NOAK-a odnosno dovodi do smanjenja koncentracije u plazmi te je takvu kombinaciju lijekova potrebno izbjegavati.

NOAK-i se ne preporučuju u bolesnika s umjetnim srčanim valvulama i u hemodinamički signifikantnoj valvularnoj bolesti. Isto tako ne preporučuju se kao alternativa nefrakcioniranom heparinu u bolesnika s plućnom embolijom koji su hemodinamički nestabilni ili bi mogli biti podvrgnuti trombolizi ili plućnoj embolektomiji.

Također se ne preporučuje istodobna primjena dabigatrana s takrolimusom. Istodobno liječenje sa sistemskim ketokonazolom je kontraindicirano, a potreban je oprez kombinacije dabigatrana s blagim do umjerenim P-glikoprotein inhibitorima (amiodaron, kinidin, verapamil i tikagrelol). U slučaju kombiniranja dabigatrana s klaritromicinom, potreban je poseban klinički nadzor, osobito u bolesnika koji imaju blago do umjereno oštećenje bubrega. U kliničkoj studiji RE-LY kombiniranje dabigatrana sa selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSSR-i) ili selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI-i) povećalo je rizik od krvarenja, stoga je potreban oprez.

Bitno je zaključiti kako NOAK-i imaju znatnu prednost pred VKA-om odnosno varfarinom jer ne dolaze u brojne interakcije (mijenjajući dozu i učinak lijeka) sa hranom i lijekovima (18, 34).

## 7. PREDNOSTI I NEDOSTACI NOVIH PERORALNIH ANTIKOAGULANASA U ODNOSU NA ANTAGONISTE VITAMINA K

U posljednjih nekoliko godina odobravaju se novi lijekovi za liječenje ili profilaksu tromboembolijskih događaja u stanjima kao što su FA, akutni koronarni sindrom, PE, DVT, arterijska periferna bolest i dr. Razlog tomu je, što jedan od najčešće primjenjivanih lijekova, varfarin, iako klinički dokazane učinkovitosti i u liječenju i u prevenciji, ima niz nedostataka: puno nuspojava, dolazi u brojne interakcije s hranom, alkoholom i drugim lijekovima zbog čega zahtjeva pažljivo i učestalo laboratorijsko praćenje antikoagulacijskog učinka pomoću INR-a te stoga dovodi do nesuradljivosti bolesnika, s jedne, te do nedovoljnog propisivanja od liječnika, s druge strane (19).

NOAK-i skupina su antikoagulanasa koja pokazuje brojne prednosti nad VKA-om. Međutim oni nikako nisu idealni lijekovi jer pokazuju i pojedine nedostatke u odnosu na varfarin kao i pojedine interakcije s drugim lijekovima i nuspojave.

U velikoj kliničkoj studiji RE-LY u kojoj je bilo uključeno 18 000 bolesnika uspoređivao se učinak varfarina s prilagođenim dozama održavanja INR-a u granicama između 2.0-3.0 i dvije različite doze dabigatrana od 110 i 150 mg dvaput dnevno za prevenciju MU i SE kod bolesnika s FA. Rezultati su pokazali kako je doza dabigatrana od 110 mg dvaput dnevno jednako učinkovita kao i varfarin u prevenciji MU i SE uz 20% manju incidenciju većih krvarenja. Doza dabigatrana od 150 mg dvaput na dan pokazala se učinkovitijom u prevenciji MU (ishemijskog i hemoragijskog) i SE u odnosu na varfarin za 35% reducirajući učestalost tromboembolijskih incidenada (MU i SE), bez obzira na procijenjeni rizik od MU prema ocjenskoj ljestvici CHADS2 uz istu učestalost većih krvarenja. Obje doze dabigatrana imale su značajno manju učestalost intrakranijskih krvarenja i manju učestalost hemoragijskog moždanog udara u odnosu na varfarin. Gastrointestinalno krvarenje značajno je povećano s dozom dabigatrana od 150 mg dvaput na dan u odnosu na varfarin (6, 26, 27, 30).

U drugoj velikoj kliničkoj studiji ROCKET AF (od eng. *Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*) koja je uključivala 14 264 bolesnika rivaroksaban je uspoređivan s varfarinom u prevenciji MU i SE i nije se pokazao manje učinkovitim, odnosno inferiornim, ali uz manje fatalnih krvarenja (intrakranijskih krvarenja i hemoragijskih moždanih udara). Međutim ta su krvarenja pokazala veću potrebu za transfuzijskim liječenjem i češćim

snižanim vrijednostima hemoglobina. Rivaroksaban je pokazao veću učestalost gastrointestinalnih krvarenja u odnosu na varfarin (26, 27, 28).

Klinička studija AVERROES (od eng. *Apixaban Versus acetylsalicylic acid (ASA) to Reduce the Rate Of Embolic Stroke*) uključivala je 5599 pacijenata s FA koji nisu bili prikladni za liječenje s VKA-om. Jedna skupina bila je liječena apiksabanom (od 5 mg dvaput na dan ili od 2.5 mg dvaput na dan), a druga skupina pacijenata bila je liječena acetilsalicilnom kiselinom (81-324 mg na dan). Nakon 1,1 godine praćenja, studija je prekinuta, zbog značajnog smanjenja incidencije MU i SE u skupini pacijenata s apiksabanom u usporedbi s pacijentima na aspirinu za 55%. Nije bilo značajnije razlike u stopi većih krvarenja ili hemoragičnog moždanog udara između apiksabana i aspirina (26).

Još je jedna velika klinička studija ARISTOTLE ( *od engl. Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Event in Atrial Fibrillation* ) u kojoj je uspoređivan apiksaban, ali ovaj put s varfarinom u prevenciji MU i SE kod bolesnika s FA. Rezultati studije pokazali su značajno smanjenje MU i SE s apiksabanom za 21%. Reducirana je incidencija većih krvarenja za 31% s apiksabanom u odnosu na varfarin. . Stope hemoragijskih MU i intrakranijskog krvarenja, ali ne i ishemijskog MU, bile su značajno reducirane u bolesnika na apiskabanu u odnosu na bolesnike na varfarinu. Također se pokazalo značajno smanjenje smrtnosti od svih uzroka (osim kardiovaskularnih) za 11% kod bolesnika na apiksabanu. Stopa gastrointestinalnog krvarenja bila je slična između obje skupine bolesnika (27, 29).

Iz ovih nekoliko velikih kliničkih studija možemo zaključiti kako NOAK-i smanjuju rizik tromboembolijskih incidenata kod bolesnika s NVAf-om u jednakoj ili većoj mjeri u odnosu na varfarin, što je vrlo bitna klinička prednost NOAK-a. Također, može se zaključiti jednaka ili manja učestalost velikih krvarenja, posebno intrakranijskih, u odnosu na varfarin, što je još jedna bitna prednost NOAK-a u odnosu na varfarin.

Dosadašnja klinička ispitivanja redovito su uspoređivala NOAK-e sa do tada standardnom terapijom VKA-om. Za sada ne postoje izravne međusobne usporedbe dvaju ili više NOAK-a, osim jedne iznimke, koja je uočena i uvedena kao jedna od nadopuna Smjernicama ESC-a 2012. godine. Naime, radi se o smanjenju pojave ishemijskog MU, koji je najfatalnija tromboembolijska komplikacija FA-a. Jedino dabigatran u dozi od 150mg dva puta dnevno ima dokaze iz kliničkog studije RE-LY da smanjuje kako ishemijski, tako i hemoragijski MU. Rivaroksaban i apiksaban u odgovarajućim kliničkim studijama (ROCKET AF i ARISTOTLE) imali su neutralan učinak na ishemijski MU u usporedbi s varfarinom. S obzirom

na navedeno, Smjernice ESC-a iz 2012. preporučuju da se u slučaju pojave akutnog ishemijskog MU kod bolesnika koji uzimaju rivaroksaban ili apiksaban, razmotri primjena dabigatrana u dozi od 150 mg dva puta dnevno umjesto ova dva lijeka (8).

Velika prednost NOAK-a je njihova predvidljiva farmakokinetika i farmakodinamika zbog čega ne zahtijevaju rutinsko praćenje koagulacije kao što je slučaj s varfarinom jer ako se stavi u kontekst kako je većina bolesnika koji zahtijevaju antikoagulantnu terapiju starije životne dobi, teže pokretno te sa komorbiditetima, s jedne strane, te dostupnost Domova zdravlja s druge strane, rutinsko praćenje INR-a bolesnika na varfarinu predstavlja ne samo javnozdravstveni već i socioekonomski problem. Niti doza niti intervali doziranja NOAK-a ne smiju se mijenjati bez obzira na promjene laboratorijskih koagulacijskih parametara (18).

Također, NOAK-i imaju kratak poluvijek u plazmi, što je bitna prednost u slučaju predoziranja i krvarenja. Nedostatak NOAK-a je taj što je samo antidot za dabigatran registriran i dostupan na tržištu lijekova, dok su za rivaroksaban i apiksaban u fazama istraživanja.

Svi NOAK-i trenutno se nalaze na Dopunskoj listi lijekova HZZO-a (Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje) što znači da u plaćanju cijene lijeka dio participira HZZO, a dio plaća pacijent. Dio koji pacijent plaća trenutno iznosi, ovisno o vrsti i pakiranju, između 237,41-370,88 kuna, što je također nedostatak NOAK-a jer si neki pacijenti ne mogu priuštiti lijek, dok se varfarin nalazi na Osnovnoj listi lijekova i punu cijenu plaća HZZO. Dopunska lista lijekova u primjeni je od 23.02.2017.godine, a Osnovna od 22.04.2017 (35).

## 8. ZAKLJUČAK

Nova generacija oralnih antikoagulanasa (dabigatran, rivaroksaban i apiksaban) predstavlja znatan napredak u prevenciji tromboemboliskih incidenata (MU i SE) u bolesnika s FA s obzirom na dotad jedini lijek, varfarin. NOAK-i su pokazali više prednosti nego nedostataka u odnosu na varfarin i time bitno povećali sigurnost prevencije MU u bolesnika s FA. Ipak, potrebna su daljnja klinička istraživanja koja će još više unaprijediti postojeće NOAK-e, ali isto tako potrebna su daljnja istraživanja za novim „idealnijim“ antikoagulansima koja će imati što manje nedostataka i što više prednosti u odnosu na varfarin, i postojeće NOAK-e. Za sigurnost postojećih NOAK-a od ključnog je značaja edukacija bolesnika i članova njihovih obitelji o važnosti strogog pridržavanja antikoagulantne terapije.

## 9. ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj obitelji na bezrezervnoj potpori koju su mi nesebično pružili za vrijeme studiranja, koja mi je omogućila studiranje i čiji završetak predstavlja izrada ovog diplomskog rada. Bili su mi uzor i snaga u brojnim situacijama tokom studija. Zahvaljujem i prijateljima koji su uvijek bili uz mene. Najljepše hvala svim nastavnicima Medicinskog fakulteta u Zagrebu kao i ostalim zaposlenicima koji su marljivo, savjesno i s puno truda sudjelovali u mom obrazovanju i učili me kliničkim vještinama. Posebno se zahvaljujem mentoru, docentu Željku Vučićeviću koji mi je savjetima, smjernicama i prijedlozima pomogao u stvaranju ovog diplomskog rada.

## 10. LITERATURA

1. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. 4.izd. Zagreb: Naklada Ljevak, 2008. str.471-481.
2. Proietti M, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Stroke. Cardiology Clinics. 2016 May [pristupljeno 21.03.2017.]. Dostupno na:  
[http://www.cardiology.theclinics.com/article/S0733-8651\(15\)00146-0/fulltext](http://www.cardiology.theclinics.com/article/S0733-8651(15)00146-0/fulltext)
3. Kralj, V., Brkić Biloš, I. (2013). Mortalitet i morbiditet od kardiovaskularnih bolesti. *Cardiologia Croatica*, 8(10-11), 373-378. [pristupljeno 30.03.2017.] Dostupno na:  
<http://hrcak.srce.hr/112566>
4. Brinar V i suradnici. Neurologija za medicinare. Zagreb: Medicinska naklada, 2009. str.167-191.
5. Trkanjec Z. Epidemiologija moždanog udara. PLIVAMED.net. 2010. rujan [pristupljeno 21.03.2017.]. Dostupno na:  
<http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/4345/Epidemiologija-mozdanog-udara.html>
6. Lip G. Novosti u prevenciji moždanog udara kod atrijske fibrilacije. Medix. 2011;92/93:109-113.
7. Aguilar MI, Hart R. Oralni antikoagulansi u prevenciji moždanog udara u pacijenata s fibrilacijom atrijske bez poremećaja funkcije srčanog zalistaka i bez prijašnjih moždanih udara ili tranzitorne ishemične atake. Cochrane Database Syst Rev. 2009. siječanj. [pristupljeno 24.03.2017.] Dostupno na:  
<http://www.cochrane.org/hr/CD001927/oralni-antikoagulansi-u-prevenciji-mozdanog-udara-u-pacijenata-s-fibrilacijom-atrijske-bez-poremecaja-funkcije-sracnih-zalistaka-i-bez-prijasnjih-mozdanih-udara-ili-tranzitorne-ishemicne-atake>
8. Bernat R. Novi oralni antikoagulansi i ishemijski moždani udar kod atrijske fibrilacije- nove smjernice Eurposkog kardiološkog društva. Medix. 2012;101/102:145-149.
9. Wikipedia: the free encyclopedia [Internet]. Atrial fibrillation.[ažurirano 22.03.2017; pristupljeno 18.04.2017.]. Dostupno na:  
[https://en.wikipedia.org/wiki/Atrial\\_fibrillation#Epidemiology](https://en.wikipedia.org/wiki/Atrial_fibrillation#Epidemiology)
10. Savelieva I, Bajpai A, Camm AJ. Stroke in Atrial fibrillation: Update on pathophysiology , new antithrombotic therapies and evolution of procedures and devices. Ann Med 2007;39:371–91.
11. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Arch

Intern Med.1994. [pristupljeno 18.03.2017.]. Dostupno na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8018000>

12. Hannon N, Sheehan O, Kelly L et al. Stroke Associated with Atrial Fibrillation – Incidence and Early Outcomes in the North Dublin Population Stroke Study. *Cerebrovasc Dis.* 2009 Dec; 29(1): 43–49.
13. Frost L, Vukelic Andersen L, Vestergaard P, Husted S, Mortensen LS. Trends in risk of stroke in patients with a hospital diagnosis of nonvalvular atrial fibrillation: National Cohort Study in Denmark, 1980-2002. *Neuroepidemiology.* 2006;26(4):212-219.
14. Gladstone DJ, Bui E, Fang J, Laupacis A, Lindsay MP, Tu JV, Silver FL, Kapral MK. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke.* 2009 Jan;40(1):235-40.
15. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke.* 1996 Oct. [pristupljeno 22.03.2017.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8841325>
16. Elaine M. Hylek, Alan S. Go, Yuchiao Chang, Nancy G. Jensvold, Lori E. Henault, Joe V. Selby and Daniel E. Singer. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349:1019-26.
17. Sažetak opisa svojstava lijeka Pradaxa. [pristupljeno 02.04.2017.]. Dostupno na: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
18. Miličić D, Manola Š, Balint I, Butković Soldo S, Počanić D, Zaputović L. Vodič za praktičnu primjenu novih oralnih antikoagulanasa. Zagreb: Kerschoffset Zagreb d.o.o. 2015.
19. Francetić I, Vitezić D. Klinička farmakologija. 2.izd. Zagreb: Medicinska naklada, 2014. str.346-348.
20. Sažetak opisa svojstava lijeka Xarelto. [pristupljeno 02.04.2017.]. Dostupno na: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
21. Sažetak opisa svojstava lijeka Eliquis. [pristupljeno 02.04.2017.]. Dostupno na: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
22. Bralić Lang V. Novi oralni antikoagulantni lijekovi. Društvo nastavnika opće/obiteljske medicine (DNOOM).10.svibanj 2013. [pristupljeno 12.04.2017]. Dostupno na: <http://www.dnoom.org/index.php/novosti/182-noak>



23. Eliquis® (apiksaban) Vodič za propisivača. Verzija 1, 29.3.2016.
24. Heidbuchel H et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015 Aug 31. pii:euv309.
25. <http://westberks.formulary.co.uk/docs/NOAC%20guidance%20for20SPAF%20final%20version.pdf.d> [pristupljeno 16.04.2017.]
26. Francetić I, Vitezić D. Klinička farmakologija. 2.izd. Zagreb: Medicinska naklada, 2014. str. 351-356.
27. Camm AJ et al. Committee for Practice Guidelines. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719-2747.
28. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-891.
29. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-992.
30. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-1151.
31. Portola Pharmaceuticals. Clinical development. [pristupljeno 15.04.2017.] Dostupno na:  
<https://www.portola.com/clinical-development/andexanet-alfa-fxa-inhibitor-antidote/>
32. HALMED (Agencija za lijekove i medicinske proizvode). [pristupljeno 22.04.2017.] Dostupno na:  
<https://www.portola.com/clinical-development/andexanet-alfa-fxa-inhibitor-antidote/>
33. EPAR, sažetak za javnost; Praxbind. European Medicines Agency. [pristupljeno 22.04.2017.]. Dostupno na:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/hr\\_HR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/003986/WC500197464.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003986/WC500197464.pdf)
34. Francetić I, Vitezić D. Klinička farmakologija. 2.izd. Zagreb: Medicinska naklada, 2014. str.1-14.
35. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje; Objavljene liste lijekova. [pristupljeno 29.04.2017.]. Dostupno na:  
<http://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/trazilica-za-lijekove-s-vazecih-lista/>

36. Slika 1: EKG.Academy; Atrial Dysrhythmias - Atrial Fibrillation.[slika s interneta]  
[pristupljeno 11.03.2017.] Dostupno na:  
[http://lms.mef.hr/e-ucenje/2016-2017/pluginfile.php/35096/mod\\_page/content/39/Citiranje%20-%20diplomski\\_specijalisticki\\_doktorski\\_radovi.pdf](http://lms.mef.hr/e-ucenje/2016-2017/pluginfile.php/35096/mod_page/content/39/Citiranje%20-%20diplomski_specijalisticki_doktorski_radovi.pdf)
37. Slika 2: Glenn K. Lee, DaLi Feng, Martha Grogan, Cynthia Taub, Angela Dispenzieri and Kyle W. Klarich. Cardiac Amyloidosis: Typing, Diagnosis, Prognosis and Management. [slika s interneta] [pristupljeno 21.03.2017.] Dostupno na:  
<https://www.intechopen.com/books/amyloidosis/cardiac-amyloidosis-typing-diagnosis-prognosis-and-management>
38. Slika 3: [slika s interneta] [pristupljeno 10.04.2017.], Dostupno na:  
[https://www.google.hr/search?q=36.%09https://www.google.hr/search%3Fq%3Dmechanism%2Bwarfarin%2Band%2Bnoacs%26source%3Dlnms%26tbn%3Disch%26sa%3DX%26ved%3D0ahUKEwiFn4C\\_59PTAhWJZ1AKHXYiAgYQ\\_AUIBigB%26biw%3D1150%26bih%3D636%23imgrc%3D5ExYoRoE\\_L9bVM:&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjI6IvriJrUAhUGuRQKHTtFCIkQ\\_AUIBygC&biw=1366&bih=636#tbn=isch&q=mehanism+of+warfarin+and+noac&imgrc=5ExYoRoE\\_L9bVM:](https://www.google.hr/search?q=36.%09https://www.google.hr/search%3Fq%3Dmechanism%2Bwarfarin%2Band%2Bnoacs%26source%3Dlnms%26tbn%3Disch%26sa%3DX%26ved%3D0ahUKEwiFn4C_59PTAhWJZ1AKHXYiAgYQ_AUIBigB%26biw%3D1150%26bih%3D636%23imgrc%3D5ExYoRoE_L9bVM:&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjI6IvriJrUAhUGuRQKHTtFCIkQ_AUIBygC&biw=1366&bih=636#tbn=isch&q=mehanism+of+warfarin+and+noac&imgrc=5ExYoRoE_L9bVM:)
39. Tablica 1: Miličić D, Manola Š, Balint I, Butković Soldo S, Počanić D, Zaputović L. Vodić za praktičnu primjenu novih oralnih antikoagulanasa. Zagreb: Kerschoffset Zagreb d.o.o. 2015. Str.8. Izmijenjeno prema podacima iz referenci: 17, 20, 21.
40. Slika 4: Miličić D, Manola Š, Balint I, Butković Soldo S, Počanić D, Zaputović L. Vodić za praktičnu primjenu novih oralnih antikoagulanasa. Zagreb: Kerschoffset Zagreb d.o.o. 2015. Str.4. Izmijenjeno prema referenci: 27.

## 11. ŽIVOTOPIS

Matej Ribar rođen je 29.06.1992. u Zagrebu. Osnovno obrazovanje završio je u Osnovnoj školi „Josip Kozarac“ u Lipovljanima. Opću gimnaziju završio je u Srednjoj školi „Tin Ujević“ u Kutini. Akademske godine 2011./2012. upisuje Medicinski fakultet u Zagrebu. Za vrijeme studija član je studentske Sekcije za kardiologiju. Diplomirao je akademske godine 2016./2017.